Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. K. S. Ludwig

Der Einfluß von Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung auf Niere, Dünndarm und Leber unter besonderer Berücksichtigung der alkalischen Phosphatase

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Matko Miličić

von Hvar (Jugoslawien)

BASEL S. KARGER NEW YORK

Printed in Switzerland • S. KARGER BASEL · NEW YORK • DEPARTMENT

Von der Medizinischen Fakultät Basel
genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. K. S. Ludwig

Tag der Promotion: 8. März 1962

Erschienen in «Acta Anatomica», vol. 50, Nr. 4, pp. 312–325 (1962)

Acta anat. *50:* 312–325 (1962)

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. med. et phil. G. Wolf-Heidegger

DER EINFLUSS VON VITAMIN-A-MANGEL UND -ÜBERDOSIERUNG AUF NIERE, DÜNNDARM UND LEBER UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ALKALISCHEN PHOSPHATASE*

Von MATKO MILIČIĆ

Einleitung

Wenn man die Literatur über morphologische Veränderungen der Nieren, des Darmes und der Leber bei Vitamin-A-Mangel (vgl. *Wolbach und Bessey* [1942], *Follis* [1948]) und Vitamin-A-Überdosierung (vgl. *Studer und Winkelmann* [1954], *Ehrengut* [1961]) durchsieht, so findet man zwischen den Angaben der einzelnen Forscher relativ große Abweichungen. Dies dürfte vor allem auf die unterschiedliche Dauer der Experimente wie auch auf die verschieden hohe Dosierung des Vitamin A zurückzuführen sein. Bei kurzer Dauer der Experimente und relativ niedriger Dosierung des Vitamin A geben die verschiedenen Forscher fast übereinstimmend an, daß keine oder nur sehr geringfügige morphologische Veränderungen gefunden wurden (*Wolbach und Howe* [1925], *Laubmann* [1933], *Strauss* [1934/35], *Noetzel* [1939], *Wolbach und Bessey* [1942], *McCarthy und Cerecedo* [1952]).

Aus der Literatur geht auch hervor, daß keiner der oben erwähnten Autoren die Reaktion auf alkalische Phosphatase angewendet hat. Der Gehalt an diesem Enzym steigt schon an, wenn noch keine deutlichen morphologischen Zellveränderungen vorliegen, wie aus der Arbeit von *Rahalkar, Nerurkar und Sahasrabudhe* [1956], welche biochemisch den Gehalt an alkalischer Phosphatase bei A-Hypervitaminose untersucht haben, geschlossen werden kann. Der Anstieg des Gehaltes an alkalischer Phosphatase braucht in einem Organsystem nicht gleichmäßig zu sein. Er kann in gewissen Bezirken sehr groß, in anderen aber kaum vorhanden sein, wie *Ludwig* [1953] histochemisch bei der A-Hypervitaminose im Knochensystem gezeigt hat. Auch soll bei A-Avitaminose der Gehalt an alkalischer Phosphatase zunehmen (vgl. *Baur* [1948/49]). Dem widersprechen die Befunde von *Ludwig* [1953], der histochemisch eine allgemeine Verminderung des Gehaltes an alkalischer Phosphatase im Knochen bei A-Avitaminose nachgewiesen hat.

Auf Grund dieser Tatsachen haben wir uns die Aufgabe gestellt, die morphologischen Veränderungen in der Niere, im Dünndarm und in der Leber bei Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung erneut zu untersuchen. Dabei haben wir der histo-

---

* Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Prof. Dr. *K. S. Ludwig* durchgeführt.

chemischen Reaktion auf alkalische Phosphatase, die normalerweise in den Bürstensäumen der Nieren- und Darmepithelien sehr stark positiv ausfällt (vgl. *Meier* [1950/51]), besondere Beachtung geschenkt.

Material und Technik

Für unsere Versuche standen uns insgesamt 30 männliche Ratten zur Verfügung[1]. Die Tiere waren alle gleich alt und hatten bei Versuchsbeginn ein Körpergewicht zwischen 33 und 47 g. Alle Tiere wurden auf folgende Basis-Diät gesetzt: Vitamin-A-Mangeldiät mit Zusatz einer Salzmischung, wie sie von *Jürgens* [1951] angegeben worden ist. Zusätzlich wurde jedem Tier pro Woche folgende Vitaminzulage auf drei Portionen verteilt mit der Sonde verabreicht:

Vitamin B_1	70 μg	pantothensaures Calcium	700 μg
Vitamin B_2	280 μg	Nicotinsäureamid	3500 μg
Vitamin B_6	140 μg		

Ebenfalls mit der Sonde erhielt jedes Tier zweimal wöchentlich 20 I.E. Vitamin D_2 und 100 μg Vitamin E, sowie einmal wöchentlich 20 μg Cholinchlorid.

Die Tiere wurden in drei Gruppen zu je 10 eingeteilt. Die Tiere der ersten Gruppe erhielten zusätzlich zu obiger Diät täglich 10 I.E. Vitamin A (Arovit-Lösung) in 0,2 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung. Die Tiere der zweiten Gruppe erhielten die entsprechende Menge Kochsalzlösung pro Tag. Den Tieren der dritten Gruppe wurden täglich 5000 I.E. Vitamin A (Arovit-Lösung) ebenfalls in 0,2 ml 0,9 %iger Kochsalzlösung verabreicht. Diese Lösungen wurden allen Tieren mit der Schlundsonde verabfolgt, um eine genaue Dosierung zu gewährleisten.

Die Tiere der ersten Gruppe entwickelten sich normal, wie die geradlinig verlaufende Wachstumskurve (Abb. 1) zeigt. Die Tiere der zweiten Gruppe wiesen eine deutliche Wachstumshemmung vom 19. Tag an auf, welche sich mehr und mehr ausprägte und praktisch am 30. Tag zum Wachstumsstillstand führte. Die Tiere der dritten Gruppe nahmen an Gewicht sogar mehr zu als diejenigen der ersten Gruppe.

Gruppenweise wurden die Lebern außer je einem kleinen Stück, das der histologischen Untersuchung diente, chemisch aufgearbeitet und der durchschnittliche Vitamin-A-Gehalt bestimmt[2]. Die gefundenen Werte sind in der Tabelle I wiedergegeben:

Tabelle I

	Vitamin-A-Zulage pro Tag und Tier	Vitamin-A-Gehalt pro g Leber
Gruppe I (Kontrollen)	10 I.E.	nicht nachweisbar
Gruppe II (A-Avitaminose) . .	keine	nicht nachweisbar
Gruppe III (A-Überdosierung) .	5000 I.E.	7650 I.E.

[1] Der Firma F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, möchten wir für die Überlassung der Tiere sowie deren Pflege und Wartung unseren besten Dank aussprechen.

[2] Herrn Dr. *U. Gloor* (F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel) danken wir für die biochemische Untersuchung der Lebern bestens.

Aus der Tabelle I ergibt sich, daß die Tiere der Gruppe I keine nachweisbaren Mengen von Vitamin A in ihrer Leber speichern konnten. Die geradlinig verlaufende Wachstumskurve (Abb. 1) zeigt aber, daß sie genügend Vitamin A für ein normales Wachstum erhielten. *Zbinden und Studer* [1958] haben bei ihren normal wachsenden Kontrolltieren ebenfalls kein Vitamin A chemisch in der Leber nachweisen können. Wir dürfen deshalb die Tiere der Gruppe I als normale Kontrollen bezeichnen. Daß bei den Tieren der Gruppe II, welche kein Vitamin A erhielten, die Leber vitaminfrei war, beweist zusammen mit der Abflachung der Wachstumskurve (Abb. 1) vom 19. Tag an und dem anschließenden Wachstumsstillstand, daß wir sicher Vitamin-A-Mangeltiere erhalten haben (vgl. *Jürgens* [1951]). Bei den Tieren der Gruppe III ist der Gehalt an Vitamin A in der Leber deutlich erhöht. Der Durchschnittswert bei Mischkost schwankt um 280 I. E. pro g Leber (vgl. *Zbinden und Studer* [1958]). Werte von über 1000 I. E. pro g Leber müssen als Überdosierung bezeichnet werden (*Gloor* [1962]). Der bei unseren Tieren gefundene Wert von 7650 I. E. pro g Leber spricht für eine sichere A-Überdosierung. Die trotz dieser A-Überdosierung gerad-

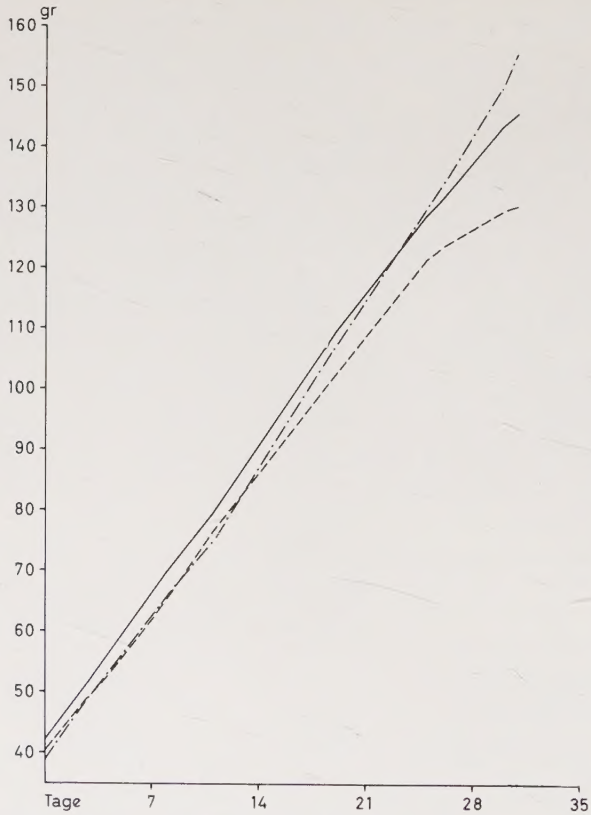


Abb. 1. Wachstumskurve. Aufgetragen sind die Durchschnittsgewichte von je 10 Ratten. ——— Mangeldiät + tgl. 10 I. E. Vitamin A; – – – – – – Mangeldiät + tgl. 0,2 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung; –.–.–.–.– Mangeldiät + tgl. 5000 I. E. Vitamin A.

linig verlaufende Wachstumskurve (Abb. 1) zeigt uns, daß das Vitamin A nicht in toxischen Dosen verabreicht wurde, welche das klassische Bild der A-Hypervitaminose hervorrufen würden, wie es zuerst von *Drigalski* [1933] und von *Collazo und Rodriguez* [1933] beschrieben worden ist. Daß es sich bei unseren Versuchen nicht um toxische Dosen handeln kann, wird durch die experimentellen Untersuchungen von *Zbinden und Studer* [1958] gestützt, die nach 375tägiger Carotinfütterung bei ihren klinisch gesunden Versuchstieren einen Vitamin-A-Gehalt von 7700 I. E. pro g Leber gefunden haben. Wir haben deshalb den Begriff «A-Hypervitaminose», der für das klassische klinische Bild reserviert bleiben sollte (vgl. auch *Zbinden und Studer* [1958]), für unsere Versuche nicht verwendet, sondern den Ausdruck «Überdosierung» gewählt.

Sämtliche Tiere wurden am 31. Versuchstag durch Dekapitation getötet. Anschließend wurde die Bauchhöhle eröffnet. Von jedem Tier wurden aus denselben Regionen der Leber und des Dünndarms (an der Grenze zwischen Duodenum und Jejunum) je zwei Stückchen herausgeschnitten. Dann präparierten wir die Nieren und halbierten sie. Die Organe wurden sofort nach ihrer Entnahme in die Fixierungsflüssigkeiten eingelegt.

Je ein Stückchen von jedem Organ wurde in Carnoy fixiert, je eines in eisgekühltem Aceton. Die in Carnoy fixierten Stückchen wurden über Methylbenzoat in Paraffin eingebettet. Von jedem Block wurde eine kleine Schnittserie hergestellt, wobei die einzelnen Objektträger alternierend nach folgenden Methoden gefärbt wurden: Azan (*Romeis* [1948]), Polysaccharidreaktion nach Bauer (*Romeis* [1948]) und Methylgrün-Pyronin-Färbung (*Lison* [1953]). Die Aceton-fixierten Stückchen wurden in der von *Meier* [1950/51] angegebenen Weise in Paraffin eingebettet. Von jedem dieser Blöcke wurden Schnittserien hergestellt und an ihnen die Reaktion auf alkalische Phosphatase nach Gomori in der Modifikation von *Meier* [1950/51] durchgeführt. Dabei wurden für jede Serie folgende Inkubationszeiten eingehalten: 5, 10, 20, 30, 60 und 120 Minuten. Für jede der angegebenen Zeiten wurden die entsprechenden Kontrollen mitgeführt. Alle diese Präparate wurden mit Kernechtrot gegengefärbt.

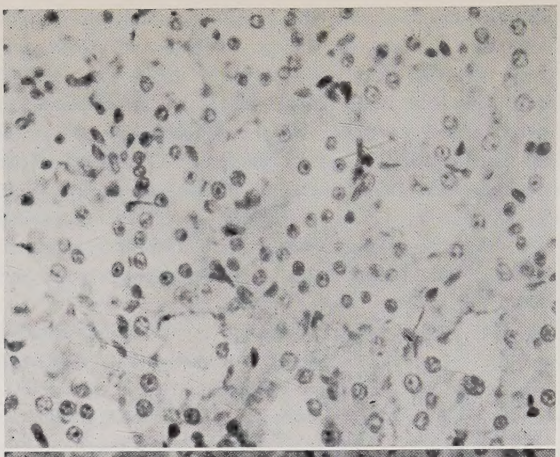
Bei der Fixierung, Einbettung und Weiterbehandlung der Präparate hielten wir für jeden Schritt genau gleiche Zeiten ein, um wirklich vergleichbare Präparate zu erhalten.

Eigene Befunde

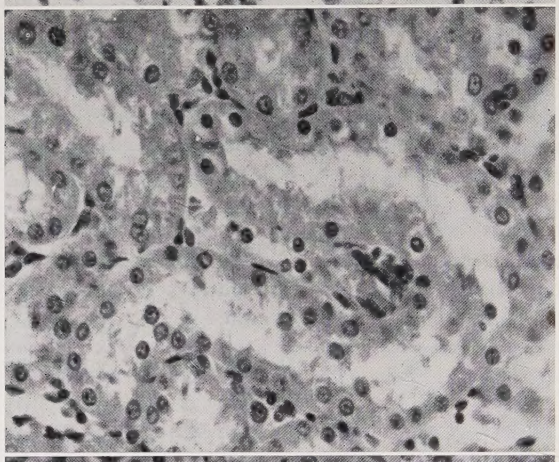
A. Niere

1. Corpusculum renale: Die Glomerulumkapillaren sind bei den Tieren mit Vitamin-A-Überdosierung prall mit Erythrocyten gefüllt. Sonst sind keine Veränderungen bei den drei Gruppen zu finden, weder an den Kapillaren noch in den Zellen der Bowmanschen Kapsel.

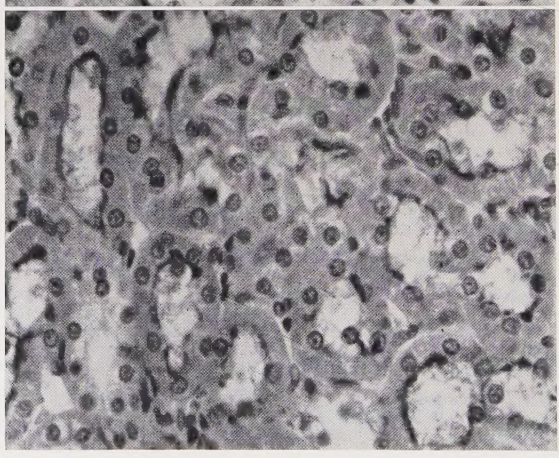
2. Hauptstück: Bei den Tieren mit Vitamin-A-Überdosierung sind die Hauptstücke weitlumiger als bei den Kontrollen, weil die Epithelzellen etwas niedriger sind. Das Protoplasma färbt sich verwaschen an (vgl. Abb. 2 mit Abb. 3). Einzelne Zellkerne sind pyknotisch (Abb. 3). Der Bürstensaum ist gegenüber den Kontrollen leicht



2



3



4

schmäler, zeigt aber eine gleich intensive Reaktion auf alkalische Phosphatase (vgl. Abb. 2 mit Abb. 3; Tabelle II).

Tabelle II. Intensität* der Reaktion auf alkalische Phosphatase in den Hauptstücken der Nierentubuli nach 5minütiger Inkubationszeit.

Tier Nr.	Gruppe I (Kontrolle)	Gruppe II (A-Mangel)	Gruppe III (A-Überdosierung)
1	(+)	++	+
2	+	++	+
3	(+)	+	+
4	+	+	++
5	+	+	+
6	(+)	++	+
7	(+)	+++	+
8	+	++	+
9	+	++	+
10	+	++	+

* (+) bedeutet schwache, + mittlere, ++ starke und +++ sehr starke Reaktionsintensität.

Bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren färbt sich das Hauptstück kräftiger an als bei den Kontrollen (Abb. 2 und 4). Gegenüber den Tieren mit Überdosierung ist die Plasmafärbung ungefähr gleich intensiv, aber nicht so verwaschen. Die Lumina sind etwa gleich weit wie bei den Kontrollen. Der Bürstensaum ist gegenüber den Kontrollen wie auch gegenüber den überdosierten Tieren deutlich verbreitert und zeigt eine intensivere Reaktion auf alkalische Phosphatase (vgl. Abb. 2 und 3 mit Abb. 4). An den Zellkernen ist keine Veränderung festzustellen.

3. *Überleitungsstück* (dünner Teil der Henleschen Schleife): An den Überleitungsstücken haben wir zwischen den einzelnen Gruppen

Abb. 2, 3 und 4. Rattenniere. Fixation: Aceton, Reaktion auf alkalische Phosphatase, 5 Minuten Inkubationsdauer, nachgefärbt mit Kernechtrot. Vergr. 390×. – *Abb. 2.* Kontrolltier. Der Bürstensaum der Hauptstücke reagiert leicht positiv. Das Cytoplasma der Hauptstück- und Mittelstückepithelien färbt sich sehr hell an. – *Abb. 3.* A-Überdosierung. Das Lumen der Tubuli ist deutlich weiter. Die Epithelien färben sich intensiver an. Der Bürstensaum reagiert leicht positiv. Man beachte die unscharfen Zellkonturen und die vielen pyknotischen Kerne. – *Abb. 4.* A-Mangel. Die Bürstensäume reagieren sehr stark positiv. Das Cytoplasma färbt sich etwas intensiver als bei den Kontrollen.

keine Differenzen gefunden. Insbesondere ist die Basophilie dieses Nephronabschnittes bei allen drei Gruppen gleich.

4. Mittelstück: Nach Überdosierung färbt sich das Protoplasma der Mittelstückepithelien ebenso kräftig an wie die Hauptstücke. Die Zellkerne zeigen aber keine Veränderungen. Im Lumen findet sich oft Detritus, der aus abgestoßenen Hauptstückzellen besteht.

Bei Vitamin-A-Mangel färbt sich das Protoplasma der Mittelstückepithelien etwas kräftiger als bei den Kontrollen (Abb. 2 und 4), jedoch nicht so intensiv wie nach Überdosierung (Abb. 3 und 4).

5. Sammelrohrsystem: An den Sammelrohren haben wir keine Unterschiede zwischen den Kontrollen und den Tieren mit Überdosierung feststellen können. Dagegen zeigen die Sammelrohre bei den Mangel-Tieren eine deutlich ausgeprägte Basophilie. Auffallend sind auch die vielen Schaltzellen (Abb. 5), die gequollen weit ins Lumen vorspringen. Ihre Zahl ist gegenüber den Kontrollen und den überdosierten Tieren deutlich vermehrt, besonders in der subkortikalen Markzone. Nach Methylgrün-Pyronin-Färbung zeigt das Proto-

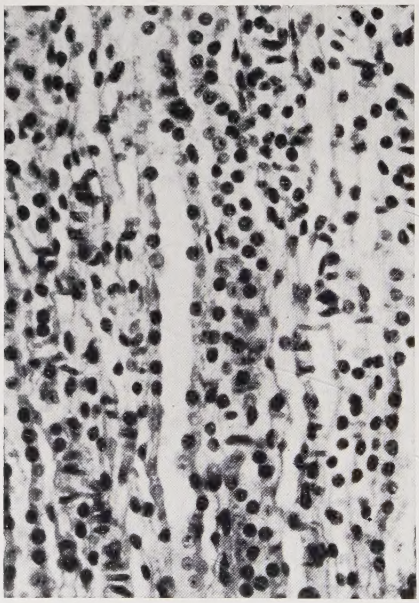


Abb. 5. Rattenniere bei Vitamin-A-Mangel, Fixation: Carnoy, Färbung: Azan, Vergr. 390×. In den Sammelrohren sind die vergrößerten Schaltzellen ohne weiteres zu erkennen.

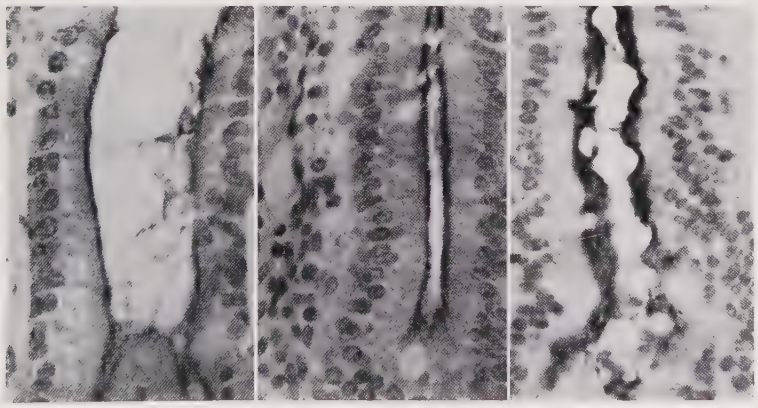
plasma der Schaltzellen dieselbe Basophilie wie die übrigen Epithelien der Sammelrohre.

6. Gefäßsystem: Die Gefäße sind bei den Tieren mit Überdosierung erweitert und stark blutgefüllt. Sonst ist bei allen drei Gruppen nichts Auffälliges am Gefäßsystem zu finden.

B. Dünndarm

Bei Übersichtsfärbungen kann man keine Differenzen zwischen den drei Gruppen feststellen mit Ausnahme einer leichten Verbreiterung des Bürstensaums bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren. In den Darmkrypten finden sich bei allen drei Gruppen viele Mitosen von Epithelzellen.

Dagegen finden sich bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase zwischen den drei Gruppen deutliche Unterschiede (Abb. 6, 7, 8; Tabelle III). Bei den Kontrollen und den Tieren mit Vitamin-A-Überdosierung ist der Bürstensaum nach 5 minütiger Inkubation selektiv dargestellt. Er weist gleiche Breite auf. Die Intensität der Reaktion ist aber bei den Tieren mit Überdosierung deutlich stärker (Abb. 6 und 7). Bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren finden wir eine ausgesprochene Verbreiterung des Bürstensaumes (Abb. 8). Die Re-



6 7 8

Abb. 6, 7 und 8. Rattendünndarm. Fixation: Aceton, Reaktion auf alkalische Phosphatase, 5 Minuten Inkubationsdauer, nachgefärbt mit Kernechtrot. Vergr. 390×. – *Abb. 6.* Kontrolle. Der Bürstensaum ist schmal und deutlich positiv. – *Abb. 7.* A-Überdosierung. Die Reaktion ist stärker als bei der Kontrolle. – *Abb. 8.* A-Mangel. Der Bürstensaum ist verbreitert und reagiert gleich intensiv wie bei der Kontrolle.

aktionsintensität ist etwas stärker als bei den Kontrollen, jedoch nicht so ausgesprochen wie bei den überdosierten Tieren.

Tabelle III. Intensität* der Reaktion auf alkalische Phosphatase in den Dünndarmepithelien nach 5minütiger Inkubationszeit.

Tier Nr.	Gruppe I (Kontrolle)	Gruppe II (A-Mangel)	Gruppe III (A-Überdosierung)
1	+	++	+
2	+	+	++
3	+	+	++
4	+	(+)	+
5	(+)	(+)	+
6	(+)	(+)	+
7	+	(+)	+
8	(+)	(+)	+
9	(+)	(+)	+
10	(+)	(+)	+

* vgl. Anmerkung bei Tabelle II.

C. Leber

Bei den Tieren mit Vitamin-A-Überdosierung fällt die Hyperämie sofort auf. Die Leberzellen enthalten mehr Vakuolen als bei den Kontrolltieren. Sonst sind in den Leberzellen keine Veränderungen im Vergleich mit den Kontrolltieren zu finden. Die Kupfferschen Sternzellen dagegen sind bei den Tieren mit Überdosierung sehr groß. Sie besitzen ein helles, vakuolisiertes Protoplasma und sehr große Zellkerne. Glykogeneinlagerungen in den Leberzellen finden sich häufig, doch ist der Glykogengehalt nicht ganz so groß wie bei der Kontrollgruppe.

Bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren sind die Sinusoide etwas weiter als bei den Kontrollen. Das Protoplasma der Leberzellen färbt sich etwas schmierig-schmutzig an. Zellkernveränderungen konnten wir nicht nachweisen. Auffällig sind die Mitosen in Leberzellen, die viel häufiger bei A-Mangel-Tieren gefunden werden als bei Kontrolltieren oder den Tieren mit Überdosierung. Die basophilen Substanzen in den Leberzellen sind mehr homogen über die ganze Zelle verteilt. Wir finden ganz selten kräftig mit Pyronin gefärbte Schollen in Kernnähe, wie das bei den Kontrollen in jeder Leberzelle die Regel darstellt. Auch bei den Überdosierungen finden sich dieselben Schollenbildungen ringsum den Zellkern. Glykogen haben wir nur spurenweise bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren nachweisen können.

Die Reaktion auf alkalische Phosphatase zeigt keine Verschiedenheiten bei allen drei Gruppen. Die Leberzellen reagieren alle leicht positiv und sind gleichmäßig von ganz feinen positiv reagierenden Granula durchsetzt.

Diskussion

Die auffälligsten Befunde in der Niere bei den Tieren mit Vitamin-A-Mangel sind die stärkere Anfärbung der Hauptstück- und Mittelstückepithelien, die Verbreiterung des Bürstensaumes an den Hauptstückepithelien sowie seine stärker positiv reagierende alkalische Phosphatase, die kräftige Basophilie des Sammelrohrsystems und die Vermehrung der Schaltzellen, die weit ins Lumen vorspringen und sich deutlich von den übrigen Zellen des Sammelrohrsystems abheben.

Eine verstärkte Basophilie der Henleschen Schleifen, wie sie von *Stoerk, Kaunitz und Slanetz* [1952] beschrieben wird, haben wir nicht feststellen können. Ebenso finden wir in unseren Präparaten keine Desquamation von Hauptstückzellen, wie dies von den erwähnten Autoren angegeben wird. In den Sammelrohren haben dieselben Autoren hyperchromatische Kerne sowie Riesenzellen gefunden, ein Befund, den wir in unseren Präparaten nicht erheben konnten. *Wolbach und Howe* [1925] sowie *Wolbach und Bessey* [1942] haben bei ihren Versuchstieren keine auffälligen Veränderungen in der Niere gefunden. Auch *Wolfe und Salter* [1931] und *McCarthy und Cerecedo* [1952] finden in der Niere außer einer leichten Atrophie der Epithelien nichts Auffälliges. Nur nach sehr langer Versuchsdauer haben *McCarthy und Cerecedo* [1952] eine Hyalinisierung der Glomeruluskapillaren gefunden. Bei unseren Versuchen, die nur 31 Tage währten, haben wir keine Veränderungen an den Glomeruluskapillaren feststellen können.

Alle Forscher geben in Hinblick auf den Verdauungskanal an, daß keine Veränderungen bei Vitamin-A-Mangel-Tieren nachzuweisen seien (*Wolfe und Salter* [1931], *Wolbach und Howe* [1925], *Wolbach und Bessey* [1942], *McCarthy und Cerecedo* [1952], *Stoerk, Kaunitz und Slanetz* [1952]). Wir dagegen konnten eine deutliche Verbreiterung des Bürstensaumes im Dünndarmepithel nachweisen sowie eine leichte Verstärkung der Reaktion auf alkalische Phosphatase. In der Leber fallen die homogene Basophilie des Cytoplasmas der Leberzellen und die vermehrt auftretenden Mitosen auf, die von den vor-

erwähnten Autoren nicht beobachtet wurden. Die Reaktion auf alkalische Phosphatase ist in den Leberzellen im Vergleich mit den Kontrollen nicht verändert.

Die Veränderungen nach Vitamin-A-Überdosierung entsprechen im großen ganzen denjenigen, die in der Literatur beschrieben worden sind (*Laubmann* [1933], *Strauss* [1934/35], *Noetzel* [1939], *Rodahl* [1950], *Studer* [1950], *Studer und Winkelmann* [1954]): Die allgemeine Hyperämie der Organe, die trübe Schwellung der Nierenepithelien, die bis zur Nekrose fortschreiten kann und die Verfettung und Vergrößerung der Kupfferschen Sternzellen. *Noetzel* [1939] und *Rodahl* [1950] haben nach hohen Dosen von Vitamin A einen verminderten Gehalt an Glykogen in der Leber beschrieben. *Noetzel* [1939] hat überdies den Glykogengehalt bei niedriger Dosierung von Vitamin A untersucht und festgestellt, daß er leicht erhöht ist. Wir haben demgegenüber auch bei unserer niedrigen Dosierung eine deutliche Verminderung des Glykogengehaltes gefunden. Bei der Reaktion auf alkalische Phosphatase fällt die stärkere Intensität dieser Reaktion im Bürstensaum des Darmepithels sofort auf. Dagegen ist der Gehalt an alkalischer Phosphatase in den Nieren histochemisch nicht erhöht im Gegensatz zu den Angaben von *Rahalkar, Nerurkar und Sahasrabudhe* [1956], die biochemisch eine Erhöhung in den Nieren gefunden haben.

Die Verschiedenheit der Intensität der Reaktion auf alkalische Phosphatase legt den Gedanken nahe, daß das Vitamin A auf die Verteilung dieses Enzyms einen Einfluß haben muß. Nur bleibt einstweilen unentschieden, ob es sich um eine direkte oder indirekte Beeinflussung handelt.

Die Beobachtung, daß sich bei einer Vitamin-A-Avitaminose sehr häufig Nieren- und Blasensteine bilden (vgl. *Hedenberg* [1954], *Bromig und Andreadis* [1960]) und zwar hauptsächlich Phosphatsteine (*Hedenberg* [1954]), läßt sich durch unsere Befunde folgendermaßen erklären: In den Hauptstücken der Niere wird des erhöhten Phosphatasegehaltes wegen vermehrt Phosphat ausgeschieden. Die Rückresorption der Salze in den folgenden Abschnitten der Harnkanälchen ist aber trotz intensiverer Tätigkeit, was durch die Vermehrung und Anschwellung der Schaltzellen in den Sammelrohren wahrscheinlich gemacht wird, nicht in der Lage, den Phosphatgehalt des Urins so weit zu senken, daß nicht doch eine Auskristallisation erfolgen könnte. Diese selbst wird durch die Hyperkeratosen herbeigeführt, wie sie sich in den von Übergangsepithel ausgekleideten harn-

ableitenden Wegen bei Vitamin-A-Mangel finden (*Wolbach und Howe* [1925], *Wolbach und Bessey* [1942], *Hedenberg* [1954]).

Diese Überlegung führt zur Frage, ob nicht die Epithelkörperchen durch das Vitamin A beeinflußt werden könnten, da wir wissen, daß das Parathormon die Phosphatausscheidung in den Nieren beeinflußt. Weiterhin spielt dieses Hormon auch beim Ossifikationsprozeß eine Rolle. Bei diesem letzteren finden sich in den Osteoblasten große Mengen von alkalischer Phosphatase, die bei Vitamin-A-Mangel reduziert werden, während sie bei Vitamin-A-Überdosierung vermehrt gefunden werden (*Ludwig* [1953]). Diese Frage kann erst durch Untersuchungen der Epithelkörperchen selbst beantwortet werden. In der Literatur haben wir keine diesbezüglichen Angaben gefunden.

Zusammenfassung

Die mikroskopisch-anatomischen Veränderungen in der Niere, im Dünndarm und in der Leber werden bei Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung bei der Ratte beschrieben. Dabei wird besonders auf die Reaktion auf alkalische Phosphatase geachtet. Dieses Ferment wird in den Hauptstücken der Niere bei Vitamin-A-Mangel vermehrt angetroffen. Bei Tieren mit Vitamin-A-Überdosierung ist die Reaktion auf alkalische Phosphatase im Bürstensaum des Dünndarmepithels erhöht. Die Schaltzellen in den Sammelröhren der Nieren von Vitamin-A-Mangel-Tieren sind vermehrt und vergrößert.

In der Diskussion wird auf einen Zusammenhang der Nierenbefunde mit der Genese von Phosphatsteinen aufmerksam gemacht, welche bei A-Avitaminose gehäuft auftreten.

Summary

The microscopic and anatomical changes in the kidneys, small intestines and the liver of the rat have been described in cases of vitamin A-deficiency and overdosage. The reaction to alkaline phosphatase was especially considered. This enzyme is found to be increased in the proximal tubule of the kidney in cases of vitamin A-deficiency. In animals with an overdosage of vitamin A the reaction to alkaline phosphatase in the brush border of the epithelium of the small intestine is increased. The intercalary cells of the collecting tubules of the kidney are increased and enlarged in animals with a vitamin A-deficiency.

A relationship between the kidney findings and the genesis of phosphate stones, which occur more frequently with a vitamin A-deficiency, has been discussed.

Résumé

Description histologique des modifications rencontrées au niveau du rein, de l'intestin grêle et du foie chez des rats soumis à un régime déficient en vitamine A ou après introduction excessive de cette vitamine (hypervitaminose). L'auteur a particulièrement étudié l'activité de la phosphatase alcaline. Ce ferment se ren-

contre au niveau des tubes contournés du rein en quantités plus considérables en cas d'avitaminose A. Chez les animaux en hypervitaminose A, ce ferment est plus abondant au niveau des plateaux striés de l'épithélium intestinal. Dans les tubes collecteurs du rein les cellules spéciales (intercalaires) sont agrandies et plus nombreuses chez les animaux en avitaminose A.

Discussion des relations pouvant exister entre les modifications rénales et la formation de calculs phosphatiques apparaissant souvent au cours d'une avitaminose A.

LITERATUR

Baur, H.: Tierische Phosphatasen. Physiologie, pathologische Physiologie und klinische Bedeutung. Z. Vitamin-, Hormon-, Fermentforsch. *2:* 507–595 (1948/49).

Bromig, G. und Andreadis, P.: Medikamentöse Behandlung des Harnsteinleidens. Med. Welt, pp. 205–210 (1960).

Collazo, J. A. und Rodriguez, J. S.: Hypervitaminosis A. Die Symptomatologie der durch Fütterung von reinem A-Vitamin an jungen Ratten hervorgerufenen Hypervitaminose A. Klin. Wschr. *12:* 1732–1734 (1933).

– Hypervitaminose A; II. Exophthalmus und Spontanfrakturen. Klin. Wschr. *12:* 1768–1771 (1933).

Drigalski, W. von: Über Schädigung durch Vitamin A. Klin. Wschr. *12:* 308–309 (1933).

Ehrengut, W.: Hypervitaminose A und Infekt. Experimentelle Studien am Modell der Vakzineinfektion. Vitamine Hormone, Lpz. *8:* 501–555 (1961).

Follis, R. H. jr.: The pathology of nutritional disease (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1948).

Gloor, U.: Mündliche Mitteilung (1962).

Hedenberg, I.: Macroscopic and microscopic changes and stone formation in the urinary tract in experimentally produced vitamin A deficiency in rats. Acta chir. scand., Suppl. 192 (1954).

Jürgens, R.: Zur Wirkung von synthetischem Vitamin A. Arzneimittelforsch. *1:* 119–128 (1951).

Laubmann, W.: Über Schädigung durch Vitamin A. II. Histologische Untersuchungen an Rattenorganen. Klin. Wschr. *12:* 1171–1174 (1933).

Lison, L.: Histochimie et Cytochimie Animales; 2e Ed. (Gauthier-Villars, Paris 1953).

Ludwig, K. S.: Vitamin-A-Mangel und -Überdosierung und ihre Beziehungen zum Gehalt an alkalischer Phosphatase der Epiphysenfuge. Int. Z. Vitaminforsch. *25:* 98–103 (1953).

McCarthy, P. T. and Cerecedo, L. R.: Vitamin A deficiency in the mouse. J. Nutrit. *46:* 361–376 (1952).

Meier, A. L.: Der Einfluß der akuten Inanition und des Alloxandiabetes auf die Phosphatasen verschiedener Organe. Acta anat. *11:* 192–207 (1950/51).

Noetzel, H.: Morphologische Untersuchungen bei Vitamin-A-Überdosierung. Z. ges. exp. Med. *105:* 83–88 (1939).

Rahalkar, A. D.; Nerurkar, M. K. and Sahasrabudhe, M. B.: Influence of hypervitaminosis A on the alkaline phosphatase levels in various organs of young rats. Indian J. med. Sci. *10:* 716–719 (1956).

Rodahl, K.: Hypervitaminosis A in the rat. J. Nutrit. *41:* 399-421 (1950).

Romeis, B.: Mikroskopische Technik; 15. Aufl. (Leibniz, München 1948).

Stoerk, H. C.; Kaunitz, H. and Slanetz, C. A.: Pathological changes in acute and in protracted vitamin A deficiency. Arch. Path. *53:* 15–21 (1952).

Strauss, K.: Beobachtungen bei Hypervitaminose A. Beitr. path. Anat. *94:* 345–352 (1934/35).

Studer, A.: Zur Wirkung großer Dosen von Vitamin A im Tierexperiment. Schweiz. Z. Path. Bakt. *13:* 799–802 (1950).

Studer, A. und Winkelmann, W.: Zur Frage der A-Hypervitaminose. Mod. Probl. Pädiat. *1:* 293–305 (1954).

Wolbach, S. B. and Howe, P. R.: Tissue changes following deprivation of fat-soluble A vitamin. J. exp. Med. *42:* 753–777 (1925).

Wolbach, S. B. and Bessey, O. A.: Tissue changes in vitamin deficiencies. Physiol. Rev. *22:* 233–289 (1942).

Wolfe, J. M. and Salter, H. P. jr.: Vitamin A deficiency in the albino mouse. J. Nutrit. *4:* 185–192 (1931).

Zbinden, G. und Studer, A.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die chronische Verträglichkeit von β-Carotin, Lycopin, 7,7'-Dihydro-β-carotin und Bixin. Z. Lebensmittel-Unters.-Forsch. *108:* 113–134 (1958).

Eingegangen 11. März 1962

Adresse des Autors: Dr. M. Miličić, Anatomisches Institut der Universität, Pestalozzistr. 20, *Basel* (Schweiz)